

BEST AVAILABLE COPY

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE
 SERVICE
 de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 987.529

Classification internationale :

N° 1.412.615

C 07 d



Procédé pour fabriquer des nouvelles 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones.

Firma : C. H. BOEHRINGER SOHN résidant en République Fédérale d'Allemagne.

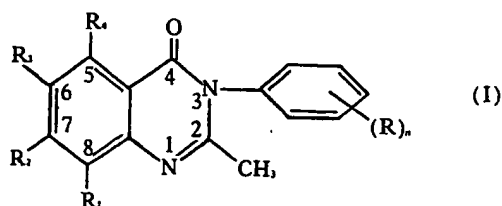
Demandé le 9 septembre 1964, à 14^h 22^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 23 août 1965.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 40 de 1965.)

(Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 9 septembre 1963, sous le n° B 73.447, au nom de la demanderesse.)

L'invention est relative à un procédé pour fabriquer des nouvelles 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones ayant pour formule générale :



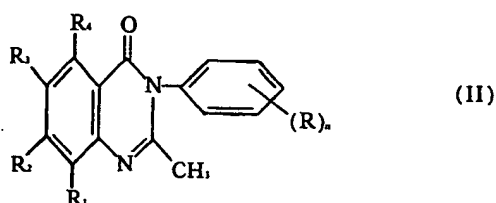
dans laquelle au moins un des radicaux R_1 à R_5 désigne un groupe amino libre, les autres substituants R_1 à R_5 , qui peuvent être égaux ou différents, désignant de l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoyle ou alcoxy, le cas échéant substitué, alors que R est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle, alcoxy, acylamino, dialcoylamino ou carbalcoxy, n étant un nombre entier de 0 à 5 avec la condition que le radical R ne désigne pas un *o*-méthyle quand un groupe NH_2 occupe la sixième position dans la molécule, le symbole R pouvant également avoir des significations égales ou différentes alors que R_1 , R_2 et R_3 désignent de l'hydrogène et $n = 1$ ainsi que les sels de ces quinazolones.

La fabrication de ces nouvelles 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones selon la formule I a lieu par des méthodes connues en soi parmi lesquelles les suivantes conviennent tout spécialement.

a. Par réduction de 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones ayant pour formule générale :

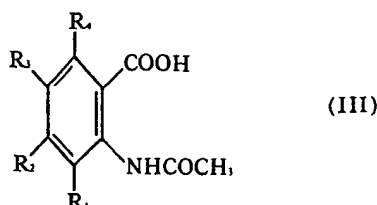
(Voir formule colonne ci-contre)

dans laquelle au moins un des radicaux R_1 à R_5 désigne un groupe nitro ou nitroso, les substituants restants R_1 à R_5 , R et n ayant les significations indiquées plus haut.

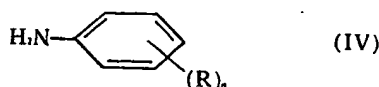


La réduction peut se faire par exemple à l'aide d'hydrogène produit catalytiquement ou d'hydrogène à l'état naissant.

Les 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones selon la formule II, utilisées comme matières initiales, sont préparées par exemple par condensation d'un acide acétylanthranilique ayant pour formule :



dans laquelle au moins un des radicaux R_1 à R_5 désigne un groupe nitro alors que les autres radicaux ont les significations indiquées plus haut, avec une amine aromatique ayant pour formule :



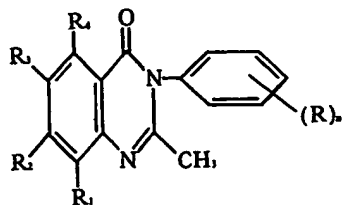
dans laquelle R et n ont les significations indiquées plus haut en présence d'un agent fournissant de l'eau.

b. Enlèvement du groupe protecteur des 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones ayant pour formule générale :

65 2191 0 73 641 3

Prix du fascicule : 2 francs

[1.412.615]



(V)

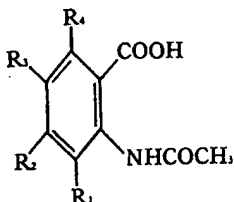
dans laquelle au moins un des radicaux R₁ à R₄ désigne un groupe amino protégé d'une manière reversible alors que les substituants restants R₁ à R₄, R et n ont les significations indiquées plus haut.

L'enlèvement du groupe protecteur (n) a lieu selon des méthodes connues en soi. Comme groupes protecteurs conviennent, par exemple, le groupe acyle, le groupe carbobenzoxy ou le radical benzyle.

Le groupe acyle peut provenir d'un acide aliphatique, araliphatique ou aromatique quelconque. De préférence, on part toutefois de composés acyle tels que leur groupe acyle se laisse facilement séparer. L'enlèvement du groupe carbobenzoxy ou du radical benzyle a lieu hydrogénélytiquement.

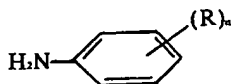
La fabrication des composés initiaux selon la formule V peut se faire, par exemple, de la manière décrite pour le procédé a mais dans ce cas l'acide acétylanthrannique doit contenir, à la place d'au moins un groupe nitro, un groupe amino protégé d'une manière reversible.

c. Condensation d'un acide acétylanthrannique ayant pour formule :



(VI)

dans laquelle R₁ à R₄ ont les significations indiquées pour la formule I, avec une amine aromatique, selon la formule :



dans laquelle R et n ont les significations indiquées plus haut en présence d'un agent séparateur d'eau.

Les composés selon la formule I peuvent être transformés de la manière usuelle en leurs sels. Pour la formation des sels conviennent non seulement des acides inorganiques mais également des acides organiques. On peut citer par exemple l'acide chlorhydrique, brom-

- 2 -

hydrique, phosphorique, sulfurique, acétique, lactique, salicylique, tartrique, méthansulfonique, benzoïque, etc.

Les exemples donnés ci-dessous, qui n'ont aucun caractère limitatif ni restrictif, servent à expliquer l'invention avec plus de détails.

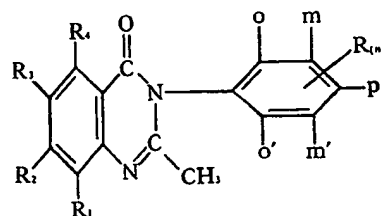
Exemple 1. — Préparation de la 2-méthyl-3-o-tolyl-7-amino-3H-4-quinazolone.

On dissout 8,85 g (0,03 mole) de 2-méthyl-3-o-tolyl-7-nitro-3H-4-quinazolone dans 100 cm³ d'éthanol et on hydrogène la solution avec du nickel Raney à la pression atmosphérique jusqu'à la fin de l'absorption d'hydrogène, ce qui demande environ une heure. La solution, débarrassée du catalyseur, est séchée sous vide, le produit hydrogéné subsistant à l'état cristallisé. Le rendement est presque quantitatif. Le composé cristallise dans l'éthanol/eau sous forme de blocs incolores qui ont un P.F. = 213-215°.

Le même composé est obtenu quand on réduit le composé nitro avec du chlorure d'étain et de l'acide chlorhydrique et quand l'étain est ensuite précipité par introduction d'acide sulfhydrique.

Le composé initial, la 2-méthyl-3-o-tolyl-7-nitro-3H-4-quinazolone (P.F. = 182-184°), est obtenu de la manière usuelle à partir de o-toluidine et de 4-nitro-acétylanthrannique ou à partir de toluidine et d'acide 4-nitro-acétylanthrannique en présence d'un agent séparateur d'eau tel que l'oxychlorure ou le trichlorure de phosphore.

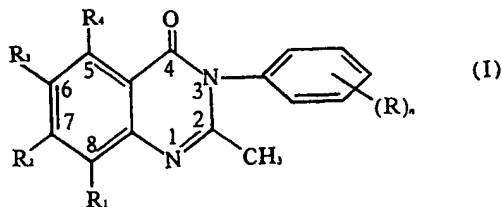
De plus, on a obtenu les composés suivants selon la formule générale :



(Voir tableau page suivante)

RÉSUMÉ

1° L'invention a pour objet un procédé pour fabriquer des nouvelles 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones ayant pour formule générale :



(I)

- 3 -

r1.412.6151

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	P.F. °C
1	-NH ₂	-H	-H	-H	-O-CH ₃	255-57
2	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-CH ₃	223-25
3	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-CH ₃ , -o'-CH ₃	181-82
4	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-C ₂ H ₅	196-98
5	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃	270-71
6	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -p-OCH ₃	233-34
7	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-OCH ₃	196-198
8	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-CH ₃	257-59
9	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-Cl	205-207
10	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-Br	217-19
11	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -m-Cl	252-54
12	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-Cl	222-24
13	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-Cl, -p-Cl	217-19
14	Id.	Id.	Id.	Id.	-m-CH ₃ , -p-Br	207-209
15	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-CF ₃	224-26
16	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -p-Cl	244-46
17	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -m'-OCH ₃	258-60
18	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-N(CH ₃) ₂	189-90
19	-H	-NH ₂	Id.	Id.	-O-CH ₃	250-51
20	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-CH ₃	221-23
21	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -m-CH ₃	254-56
22	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-CH ₃	180-82
23	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -m'-CH ₃	229-31
24	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -o'-CH ₃	224-26
25	Id.	Id.	Id.	Id.	-m-CH ₃ , -p-CH ₃	217-19
26	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -m-CH ₃ , -o'-CH ₃	158-60
27	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-C ₂ H ₅	187-88
28	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH(CH ₃) ₂	208-10
29	-NH ₂	-H	Id.	Id.	(1/4 mole eau décrist.)	186-87
30	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃	106-108
31	Id.	Id.	Id.	Id.	-m-OCH ₃	234-35
32	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-OCH ₃	245-46
33	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -p-OCH ₃	256-57
34	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -m'-OCH ₃	267-68
35	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OC ₂ H ₅ , -m'-OC ₂ H ₅	(Chlorhydrate)
36	H	-NH ₂	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-OCH ₃	162-65
37	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -p-CH ₃	180-82
38	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -m'-CH ₃	257-59
39	Id.	Id.	Id.	Id.	-m-OCH ₃ , -p-CH ₃	230-31
40	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-CF ₃	223-25
41	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-Cl	218-20
42	Id.	Id.	Id.	Id.	-m-Cl	185-87
43	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-Cl	220-22
44	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-Br	233-35
45	Id.	Id.	Id.	Id.	-m-Br	135-37
46	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-Br	218-21
47	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-Cl, -p-Cl	155; 231-32
48	Id.	Id.	Id.	Id.	(1 mole de diméthylformami- de de crist.)	
49	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -m-Cl	233-35
50	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-Cl	222-23
51	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -m'-Cl	315-17
52	Id.	Id.	Id.	Id.	(Chlorhydrate)	
53	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -o'-Cl	196-98
54	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-CH ₃ , -p-Br	225-27
55	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-Br, -p-CH ₃	215-17
56	Id.	Id.	Id.	Id.	-m-CH ₃ , -p-Br	107-109
57	Id.	Id.	Id.	Id.	(1 mole de méthanol de crist.)	
58	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -p-Cl	218-20
59	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -m'-Cl	286-88
60	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -p-OCH ₃ , -m'-Cl	241-42
61	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -p-Cl, -m'-OCH ₃	132-33
62	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-OCH ₃ , -p-Cl, -m'-CH ₃	248-49
63	Id.	Id.	Id.	Id.	-O-COOC ₂ H ₅	218-19
64	Id.	Id.	Id.	Id.	-p-COOC ₂ H ₅	205-206
					-O-N(CH ₃) ₂	198-200
					-m-N(CH ₃) ₂	187-89
					(Monohydrate)	
					-p-N(CH ₃) ₂	228-29
					-O-NHCOCH ₃	260-63
					(1/2 mole de méthylformamide de crist.)	

[1.412.615]

- 4 -

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	P.F. °C
65	H	-NH ₂	-H	-H	o-CH ₃ , m'-Cl	286-88
66	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CF ₃	182-84
67	Id.	Id.	Id.	Id.	o-F	173-75
68	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ /p-F	207-209
69	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ /m'-F	199-201
70	Id.	H	-NH ₂	Id.	o-CH ₃ , m-CH ₃	207-209
71	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , p-CH ₃	153-56
72	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , m'-CH ₃	206-208
73	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , o'-CH ₃ , p-CH ₃	247-49
74	Id.	Id.	Id.	Id.	m-C ₂ H ₅	152-54
75	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃	236-37
76	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-OCH ₃	228-30
77	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , m'-OCH ₃	234-35
78	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , p-OCH ₃	175-76
79	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-CH ₃	121-22
80	Id.	Id.	Id.	H	o-OCH ₃ , m'-CH ₃	237-38
81	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , o'-CH ₃	274-76
82	Id.	Id.	Id.	Id.	m-OCH ₃ (semihydrate)	148-150
83	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OC ₂ H ₅ , m'-OC ₂ H ₅ (1/4 de mole d'eau de crist.)	133-36
84	Id.	Id.	Id.	Id.	o-Cl	233-35
85	Id.	Id.	Id.	Id.	m-Cl	210-12
86	Id.	Id.	Id.	Id.	p-Cl	201-203
87	Id.	Id.	Id.	Id.	o-Br	239-41
88	Id.	Id.	Id.	Id.	m-Br	223-25
89	Id.	Id.	Id.	Id.	p-Br	209-11
90	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , m-Cl	219-21
91	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , p-Cl	192-94
92	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , m'-Cl	249-50
93	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , o'-Cl	272-74
94	Id.	Id.	Id.	Id.	o-Cl, p-Cl	213-14
95	Id.	Id.	Id.	Id.	o-Br, p-CH ₃	199-201
96	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , m'-Cl	256-57
97	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-Cl	200-202
98	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-Cl	221-23
99	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-OCH ₃ , m'-Cl (1/2 mole d'acétate d'éthyle de crist.)	223-25
100	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-Cl, m'-CH ₃	228-30
101	Id.	Id.	Id.	Id.	p-CF ₃	226-28
102	Id.	Id.	Id.	Id.	p-F	195-97
103	Id.	Id.	Id.	Id.	m-CH ₃ , p-Br	181-82
104	Id.	Id.	Id.	Id.	o-COOC ₂ H ₅ (monohydrate)	157-69
105	Id.	Id.	Id.	Id.	p-COOC ₂ H ₅ (semi-hydrate)	167-69
106	Id.	Id.	Id.	Id.	o-N(CH ₃) ₂	153-191
107	Id.	Id.	Id.	Id.	p-N(CH ₃) ₂	266-67
108	Id.	Id.	Id.	Id.	p-OCH ₃	224-26
109	Id.	Id.	Id.	Id.	m-CH ₃ , p-CH ₃	172-173
110	Id.	Id.	Id.	Id.	m-OCH ₃ , p-CH ₃	215-16
111	Id.	Id.	Id.	Id.	p-J	210-12
112	Id.	Cl	Id.	Id.	o-CH ₃	189-91
113	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , p-CH ₃	166-68
114	Id.	Cl	Id.	H	o-C ₂ H ₅ (monohydrate)	170-72
115	Id.	Id.	Id.	Id.	m-OCH ₃ , p-CH ₃	196-98
116	Id.	CH ₃	Id.	Id.	o-CH ₃	195-97
117	Id.	H	NH ₂	Id.	o-CH ₃ , m'-Cl	256-257
118	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CF ₃	244-46
119	Id.	Id.	Id.	Id.	o-F	207-209
120	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ /p-F	164-66
121	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ /m'-F	198-200
122	Id.	Id.	H	NH ₂	o-CH ₃	168-70
123	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , p-CH ₃	143-45
124	Id.	Id.	Id.	Id.	O-CH ₃ , p-CH ₃ , o'-CH ₃ (3/4 mole de diméthylformami- de de crist.)	125-27
125	Id.	Id.	Id.	Id.	o-C ₂ H ₅	148-50
126	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃	155-57
127	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-OCH ₃	182-84

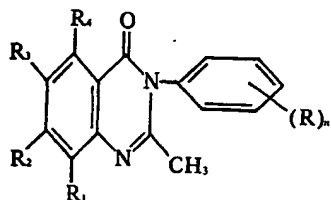
- 5 -

[1.412.615]

N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	P.F. °C
128	H	H	H	-NH ₂	o-CH ₃ , p-OCH ₃	161-62
129	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-CH ₃	198-200
130	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , m'-OCH ₃	166-68
131	Id.	Id.	Id.	Id.	p-Cl	252-54
132	Id.	Id.	Id.	Id.	p-Br	261-62
133	Id.	Id.	Id.	Id.	o-Cl, p-Cl	212-14
134	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , m-Cl	176-78
135	Id.	Id.	Id.	Id.	o-CH ₃ , p-Cl (semi-hydrate)	174-76
136	Id.	Id.	Id.	Id.	p-CF ₃	214-16
137	Id.	Id.	Id.	Id.	m-CH ₃ , p-Br	216-18
138	Id.	Id.	Id.	Id.	o-N(CH ₃) ₂	187-89
139	Id.	Id.	Id.	Id.	o-OCH ₃ , p-Cl	201-203

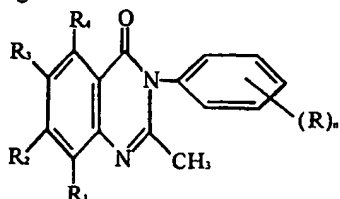
dans laquelle au moins un des radicaux R₁ à R₄ désigne un groupe amino libre, les autres substituants R₁ à R₄, qui peuvent être égaux ou différents, désignant de l'hydrogène, un halogène ou un groupe alcoyle ou alcoxy, le cas échéant substitué, alors que R est de l'hydrogène, un halogène, un groupe alcoyle, alcoxy, acylamino, dialcoylamino, ou carbalcoxy, n étant un nombre entier de 0 à 5 avec la condition que le radical R ne désigne pas un o-méthyle quand un groupe NH₂ occupe la sixième position dans la molécule, le symbole R pouvant également avoir des significations égales ou différentes, alors que R₁, R₂ et R₄ désignent de l'hydrogène et n = 1 ainsi que les sels de ces quinazolones, caractérisé en ce que :

a. On réduit des 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones ayant pour formule générale :



dans laquelle au moins un des radicaux R₁ à R₄ désigne un groupe nitro ou nitroso, les substituants restants R₁ à R₄, R et n ayant les significations indiquées plus haut; ou

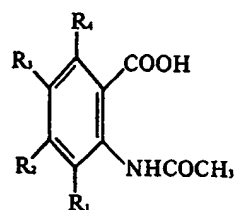
b. On enlève le groupe protecteur des 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones ayant pour formule générale :



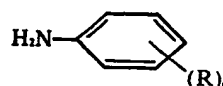
dans laquelle au moins un des radicaux R₁ à R₄ désigne un groupe amino protégé d'une manière réversible alors que les substituants restants

R₁ à R₄, R et n ont les significations indiquées plus haut; ou

c. On condense un acide acétylanthranilique, ayant pour formule :

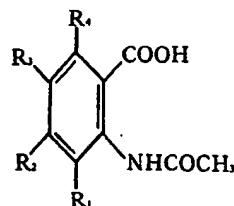


dans laquelle R₁ à R₄ ont les significations indiquées pour la formule I, avec une amine aromatique selon la formule



dans laquelle R et n ont les significations indiquées plus haut, en présence d'un agent séparateur d'eau, les composés selon la formule I étant, le cas échéant, transformés en leurs sels physiologiquement supportables.

2° L'invention a également pour objet un procédé pour fabriquer des nouvelles 2-méthyl-3-phényl-3H-4-quinazolones selon la formule générale I spécifiée plus haut caractérisé en ce qu'on condense des acides acétylanthraniliques ayant pour formule :



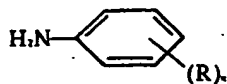
dans laquelle au moins un des radicaux R₁ à R₄ désigne un groupe amino, nitro ou nitroso ou un groupe amino protégé d'une manière réversible, alors que les autres substituants R₁ à R₄,

BEST AVAILABLE COPY

[1.412.615]

- 6 -

R et n ont les significations indiquées plus haut avec une amine aromatique ayant pour formule :



dans laquelle R et n ont les significations indi-

quées plus haut, à l'aide d'agents séparateurs d'eau, le groupe nitro ou nitroso étant le cas échéant réduit ou le groupe protecteur du groupe amino protégé d'une manière reversible étant le cas échéant enlevé.

Firma : C. H. BOEHRINGER SOHN

Par procuration :

PLASSERAUD, DEVANT, GUTMANN, JACQUELIN, LEMOINE